

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   4 月 2 3 日  
Date of Application:

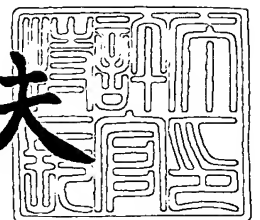
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 1 1 8 0 5 5  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 1 1 8 0 5 5 ]

出   願   人            星 野   友 昭  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 0 月 2 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 7 8 4 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 P03AC005

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
許出願

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A01K 39/00  
C12N 15/09

【発明者】

    【住所又は居所】 福岡県筑紫野市美しが丘南 1 - 8 - 7

    【氏名】 星野 友昭

【特許出願人】

    【識別番号】 500258477

    【氏名又は名称】 星野 友昭

【代理人】

    【識別番号】 100113044

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 木島 智子

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 175973

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

    【物件名】 新規性喪失の例外証明書 1

    【援用の表示】 特願 2 0 0 3 - 2 2 8 7 6

【ブルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書**

**【発明の名称】** 皮膚炎又は脱毛の予防・治療剤及びトランスジェニックマウス並びに脱毛剤の評価方法

**【特許請求の範囲】**

**【請求項 1】** NK1.1 抗原を有する細胞を抑制する物質を含むことを特徴とする、皮膚炎の予防又は治療剤。

**【請求項 2】** NK1.1 抗原を有する細胞を抑制する物質が、NK1.1 抗原を有する細胞に対する抗体であることを特徴とする、請求項 1 記載の皮膚炎の予防又は治療剤。

**【請求項 3】** NK1.1 抗原を有する細胞に対する抗体が、AsialoGM1 抗原を認識する抗体又はNK1.1抗原を認識する抗体であることを特徴とする、請求項 2 記載の皮膚炎の予防又は治療剤。

**【請求項 4】** NK1.1 抗原を有する細胞を抑制する物質を含むことを特徴とする、脱毛の予防又は治療剤。

**【請求項 5】** NK1.1 抗原を有する細胞を抑制する物質が、NK1.1 抗原を有する細胞に対する抗体であることを特徴とする、請求項 4 記載の脱毛の予防又は治療剤。

**【請求項 6】** NK1.1 抗原を有する細胞に対する抗体が、AsialoGM1 抗原を認識する抗体又はNK1.1抗原を認識する抗体であることを特徴とする、請求項 5 記載の脱毛の予防又は治療剤。

**【請求項 7】** 被験物の脱毛に与える影響を評価するために用いられるトランスジェニックマウスであって、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18 遺伝子を導入したものであることを特徴とするトランスジェニックマウス。

**【請求項 8】** 評価目的が、脱毛の予防又は治療剤のスクリーニングであることを特徴とする、請求項 7 に記載のトランスジェニックマウス。

**【請求項 9】** ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用い、被験物の、脱毛に与える影響を評価する方法。

【請求項 10】 評価目的が、脱毛の予防又は治療剤のスクリーニングであることを特徴とする、請求項 9 に記載の評価方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、脱毛等の原因となる皮膚炎の、予防又は治療剤、及び、脱毛症状に対する被験物の作用を調べることのできるトランスジェニックマウス、並びにそれを用いた、被験物の脱毛に与える影響を評価する方法に関する。

【0002】

【従来技術】

近年、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫性皮膚炎における、インターロイキン-18（以下IL-18と記載する。）の果たす役割が注目されており、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるIL-18遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが作成され、当該トランスジェニックマウスを用いて、炎症発生機構の解明が進められている。

【0003】

特に、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるIL-18を皮膚に過剰発現させたトランスジェニックマウスを用いた最近の研究では、IL-18がトリニトロクロロベンゼン（TNCB）等の起炎物の繰り返し投与によって誘発される接触性皮膚炎（遅延型アレルギーの一種と考えられる）の悪化に深く関与していることが明らかにされ、IL-18の拮抗剤が新規皮膚炎治療薬の創出に繋がることが示唆されている。

【非特許文献 1】 川瀬 裕介，他 8 名，“IL-18トランスジェニックマウスではtrinitrochlorobenzene誘発接触性皮膚炎が増強される”，平成 13 年 9 月，日本研究皮膚科学会第 26 会年次学術大会・総会・プログラム、144 頁

【0004】

しかしながら、IL-18過剰発現と脱毛との関係については、未だ知られておらず、また、皮膚炎や脱毛を予防・治療する物質を具体的にスクリーニングした例はなかった。

**【0005】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明者等は、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるIL-18遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが、15週齢前後から脱毛を発症すること、及び当該トランスジェニックマウスを用いたスクリーニングによって得られた物質が、脱毛等の原因となる皮膚炎、毛包炎を予防・治療できることを見だし、本発明に到達したものであって、その目的とするところは、脱毛に対する被験物の作用を調べることのできる評価方法及び当該評価に用いることのできるトランスジェニックマウス並びに脱毛予防・治療剤を提供するにある。

**【0006】****【課題を解決するための手段】**

本発明の目的は、NK1.1抗原を有する細胞を抑制する物質を含むことを特徴とする皮膚炎の予防又は治療剤によって達成される。

**【0007】**

また、本発明の目的は、NK1.1抗原を有する細胞を抑制する物質を含むことを特徴とする脱毛の予防又は治療剤によって達成される。

**【0008】**

また、本発明の目的は、被験物の脱毛に与える影響を評価するために用いられるトランスジェニックマウスであって、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18遺伝子を導入したものであることを特徴とするトランスジェニックマウス、又は評価目的が、脱毛の予防又は治療剤のスクリーニングであることを特徴とする、当該トランスジェニックマウスによって達成される。

**【0009】**

さらに、本発明の目的は、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用い、被験物の、脱毛に与える影響を評価する方法、又は評価目的が、脱毛の予防又は治療剤のスクリーニングであることを特徴とする、当該評価方法によって達成される。

**【0010】**

**【発明の実施の形態】**

本発明の評価方法で使用するトランスジェニックマウスは、例えば次のような方法で、作成することができる。

**【0011】**

マウスは、例えば、C57BL/6Nマウス（B6マウス）、Balb/cマウス等が好ましく用いられ、中でも、B6マウスが好ましい。

**【0012】**

マウスに導入する組換遺伝子は、ケラチノサイトプロモーター及びその制御下にあるIL-18遺伝子を含むものである。

**【0013】**

ケラチノサイトプロモーターとしては、ヒトケラチノサイト5プロモーター等が挙げられる。

**【0014】**

組換遺伝子には、このほか、導入遺伝子の細胞外への放出を促進するためのシグナルペプチド遺伝子や、発現遺伝子の釣り出し等に有用なポリA配列を導入することが好ましい。

**【0015】**

シグナルペプチドとしては、例えばマウスの免疫グロブリン（以下Igと記載する。） $\kappa$ -チェーン・シグナルペプチド等が挙げられる。

**【0016】**

ポリA配列としては、牛由来のポリA配列等が挙げられる。

**【0017】**

上記を含む組換遺伝子の作出方法としては、遺伝子組み換えの公知の方法を用いることができるが、例示すると、以下の通りである。

**【0018】**

マウスIg $\kappa$ -チェーンの、V-J2-C領域から取り出したシグナルペプチドと、マウスのプロIL-18 cDNAを用い、シグナルペプチドを持つ成熟IL-18 cDNAを、PCR法等によって取得する。

**【0019】**

次に、pCR2.1ベクターを用いてサブクローニングし、続いてヒト伸長因子 1  $\alpha$  のプロモーターと牛由来ポリ A を含む pcdEF3ベクターで、サブクローニングされ、pEF-IL-18SP とする。

#### 【0020】

KpnI/BbsI の制限酵素切断部位で切断された、pEF-IL-18SP の DNA フラグメントは、ヒト K5 プロモーターを含む pBSK ベクターの NotI 部位において、サブクローニングする。

#### 【0021】

BssHII の制限酵素部位で切断することによって、直鎖状 DNA フラグメント (K5/SP/IL-18/polyA) を得ることができる。

#### 【0022】

組換え遺伝子をマウスに導入する方法としては、公知の遺伝子導入方法を用いることができるが、例えば、マウスの受精卵に上述のようにして得られた組換え遺伝子を注入したマウスを、野生型のマウスと掛け合わせ、その子孫のうち、IL-18 を発現しているものを選別することで、行うことができる。選別する方法としては、尻尾のゲノム DNA を用いた PCR 分析、血清中の成熟 IL-18 の ELISA 分析、皮膚の成熟 IL-18 のウェスタンブロッティング分析等が挙げられる。

#### 【0023】

また、本発明で用いられるトランスジェニックマウスは、20 週以降、毛包炎や慢性皮膚炎像が認められ、雌のほぼ全例と、雄の 20～40% で、局所的な脱毛が発生することが、本発明者によって、確認された (図 1)。

#### 【0024】

従って、本発明で用いられるケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いることによって、被験物の、脱毛等の原因となる皮膚炎に与える影響を評価し、育毛剤、養毛剤等をスクリーニングすることが可能となる。

#### 【0025】

本発明の評価方法は、脱毛の予防・治療剤のスクリーニング方法として実施することができる。スクリーニングは、例えば脱毛発生前、発生後のいずれかの段

階において被験物を投与し、ピーク発生の有無、ピークの大きさ、ピーク消失の速さ等を、非投与マウス（コントロール）と比較する等の手順によって、行うことができる。

#### 【0026】

本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、或いは脱毛の予防又は治療剤の有効成分は、NK1.1抗原を有する細胞を抑制する物質である。

#### 【0027】

NK1.1抗原を有する細胞としては、NK細胞やNK T細胞等が挙げられる。本発明で用いられるNK1.1抗原を有する細胞を抑制する物質としては、抗NK細胞抗体や抗NK T細胞抗体等の、NK1.1抗原を有する細胞に対する抗体、soluble HLA-class I蛋白、FK506等の免疫抑制剤、NKレセプターの下流に存在するDAP12, SHP等のNK細胞のシグナルトランスダクションに関与する分子の阻害剤等が挙げられるが、NK1.1抗原を有する細胞に対する抗体が好ましい。

#### 【0028】

NK1.1抗原を有する細胞に対する抗体としては、一般には、(1) AsialoGM1抗原を認識する抗体や、NK1.1抗原を認識する抗体を含む抗killer inhibitory receptor (KIR)抗体等の、NK1.1抗原を有する細胞を抑制する抗体の他、(2) NK細胞を活性化する抗体もあるが、本発明においては、(1)のNK細胞を抑制する抗体が好ましい。

#### 【0029】

本発明で用いられる、AsialoGM1抗原を認識する抗体としては、モノクローナル、ポリクローナル、もしくはキメラ抗体やヒト化抗体のいずれであっても良い。

#### 【0030】

具体的には、例えばウサギに抗原分子として糖脂質であるアシアロGM1を免疫し、そのウサギから得た血清から取得することができる、ポリクローナル抗体の一種である抗AsialoGM1抗体があるが、ヒトの皮膚炎や脱毛を予防・治療する場合には、ヒト由来のアシアロGM1抗原を免疫した抗体を使って、キメラ抗



体やヒト化抗体にしたものが好ましい。

#### 【0031】

本発明で用いられる、NK1.1抗原を認識する抗体としては、モノクローナル、ポリクローナル、もしくはキメラ抗体やヒト化抗体のいずれであっても良い。

#### 【0032】

具体的には、例えばマウスに抗原分子としてマウスNK細胞を免疫し、そのマウスから得たモノクローナル抗体であり、マウスNK1.1抗原(NKR-P1B, NKR-P1C)を認識する同種抗体である抗NK1.1抗体があるが(BD Bioscience Pharmingen Technical Data Sheet Catalog Number 553161, revision No. 011, 2002年10月発行)、ヒトの皮膚炎や脱毛を予防・治療する場合には、ヒトNK細胞を免疫して得られたヒトNK1.1抗原(CD161)を認識する抗体を使って、キメラ抗体やヒト化抗体にしたものが好ましい。

#### 【0033】

本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、あるいは脱毛の予防・治療剤は、注射等による全身投与の他、局部投与が挙げられるが、皮膚炎を発症し易い皮膚等への局部に直接投与する局部投与が好ましい。全身投与の場合、静脈内への投与等が挙げられる。また、局部投与の場合、皮下または筋肉内への投与や、塗り薬や貼り薬(パッチ)等による、皮膚への塗布等が挙げられる。

#### 【0034】

注射剤の調製は、常法によって行うことができる。即ち、注射剤の調製は、抗AsialoGM1抗体、抗NK1.1抗体を、生理食塩液や、PBS等の緩衝溶液に溶解又は懸濁し、当該溶液を無菌的に凍結乾燥することによって行うことができる。

#### 【0035】

また、塗り薬や貼り薬の調製も、常法によって行うことができる。形態としては、クリーム、軟膏、乳液、溶液、ゲル等の剤形やパック、ローション(化粧水)、パウダー、スティック等の形態とすることができる。

#### 【0036】

本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、あるいは脱毛の予防・治療剤には、必要に応じて、適宜、安定化剤、防腐剤、無痛化剤など通常医薬品に添加される種々の

助剤を加えることができる。

#### 【0037】

また、本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、あるいは脱毛の予防・治療剤は、他の成分とともに、皮膚化粧品等の化粧品、医薬部外品、指定医薬部外品、外用医薬品等の原料として用いることができる。他の成分としては、通常化粧品、医薬部外品、指定医薬部外品、外用医薬品等の原料として用いられているものであれば良い。具体的には、例えば、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等の、界面活性剤、粘剤、油剤、粉体（顔料、色素、樹脂）、防腐剤、香料、保湿剤、生理活性成分、塩類、溶媒、酸化防止剤、キレート剤、パール化剤、中和剤、pH調整剤、昆虫忌避剤、酵素等の成分等が挙げられる。これらの成分は、本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、あるいは脱毛の予防・治療剤の効果を阻害しない範囲で、適宜、化粧品、医薬部外品、指定医薬部外品、外用医薬品等に含有させることができる。

#### 【0038】

また、本発明の皮膚炎の予防又は治療剤、あるいは脱毛予防又は治療剤は、ドラッグ・デリバリー・システム（DDS）を適用した製剤として用いることもできる。

#### 【0039】

投与量は、例えば患者の疾病、病態、投与経路、年齢、体重、有効成分の種類及び投与形態等によっても異なるが、成人1日当たり、通常、有効成分であるNK1.1抗原を有する細胞を抑制する物質の量として、0.001～10mg/kgを、1度にまたは2～3回に分けて投与する。尚、毎日投与しなくとも、数日間隔で投与してもよく、例えば1～4日毎に投与されても良い。

#### 【0040】

##### 【発明の効果】

本発明の皮膚炎の予防又は治療剤によって、脱毛、乾癬、自己免疫性疾患、アレルギー性皮膚炎等の皮膚炎を含む皮膚障害全般、これらの中でも、特に、IL-18の過剰発現に由来するものを、有効に治療・予防することができる。また、本発明のトランスジェニックマウスによって、脱毛予防・治療剤のスクリーニング

が可能となる。更に本発明の評価方法によって、被験物の脱毛に与える影響を調べることができる。

#### 【0 0 4 1】

##### 【実施例】

以下に実施例を上げて本発明を更に具体的に説明する。尚、マウスは、5～7匹を一群とし、各群ごとに、実施例、比較例、参考例等の被験物を投与した。

#### 【0 0 4 2】

実施例 1 (抗AsialoGM1抗体投与による皮膚炎抑制)

生後 1 日以内の K5/IL-18 Tg (IL-18 transgene (+); 以下、「Tg (+)」と記載する。) マウスに、PBS 0.1 mL に溶解した [A] コントロール抗体 rabbit IgG (Sigma) 2mg または [B] 抗AsialoGM1抗体 (Wako) 2mg を、腹腔内投与した。

#### 【0 0 4 3】

抗体投与後 10 日後に、上記 A, B 2 群のマウスの、背中の皮膚を取り、20%ホルマリンで固定した。HE 染色にて皮膚炎を検討した。

#### 【0 0 4 4】

抗体投与後 10 日後、外見の観察で、[A] 投与群 (参考例 1) では、皮膚炎が起こっていたのに対し、[B] 投与群 (実施例 1) では、皮膚炎が抑制されていることが認められた。

#### 【0 0 4 5】

そして、これらの病理像を観察したところ、[A] 投与群 (参考例 1) では、Tg (+) マウスに角質肥厚、表皮の肥厚、真皮への好中球優位の侵潤がみられ、コントロール抗体 rabbit IgG では Tg (+) マウスの皮膚炎を抑制していないことが確認できた (図 2)。

#### 【0 0 4 6】

一方、[B] 投与群 (実施例 1) では、角質肥厚、表皮の肥厚、真皮へのリンパ球侵潤の抑制がみられ、抗AsialoGM1抗体によって Tg (+) マウスの皮膚炎が抑制されることが確認できた (図 3)。

#### 【0 0 4 7】

この結果、抗AsialoGM1抗体は、皮膚炎の予防・治療剤として有効であり、更

には皮膚炎が原因で起こる脱毛の予防・治療剤としても有効であることが分かった。

#### 【 0 0 4 8 】

実施例 2，比較例 1～2（抗NK1.1抗体投与による皮膚炎抑制）

生後 1 日以内のTg (+)マウスに、PBS 50 マイクロLに溶解した[A]コントロール抗体mouse IgG (Sigma) 0.5mg、[B]抗マウスNK1.1抗体(PK136) 0.5 mg、[C]抗マウスCD4抗体(GK1.5) 0.5 mg、[D]抗マウス CD8抗体 (2.43) 0.5 mgを、腹腔内投与した。

#### 【 0 0 4 9 】

抗体投与後10日後に、上記A-D4群のマウスの、背中の皮膚を取り、20%ホルマリンで固定した。HE染色にて皮膚炎を検討した。

#### 【 0 0 5 0 】

抗体投与後10日後、外見の観察で、[A] 投与群（参考例 2）、[C] 投与群（比較例 2）及び[D]投与群（比較例 2）では、皮膚炎が起こっていたのに対し、[B] 投与群（実施例 2）では、皮膚炎が抑制されていることが認められた。

#### 【 0 0 5 1 】

そして、これらの病理像を観察したところ、[A] 投与群（参考例 2）では、Tg (+)マウスに角質肥厚、表皮の肥厚、真皮への好中球優位の侵潤と角質部(corneum)に微少膿瘍がみられ、コントロール抗体mouse IgGでは、抑制していないことが確認できた（図 4）。

#### 【 0 0 5 2 】

また、[C]投与群（比較例 1）では、Tg(+)マウスに角質肥厚、表皮の肥厚、真皮への好中球優位の侵潤と角質部(corneum)に微少膿瘍がみられ、むしろ[A] 投与群よりも、悪化の傾向が見られ、抗CD4抗体はマウスの皮膚炎を抑制しないことが確認できた（図 5）。また、[D]投与群（比較例 2）でも、Tg(+)マウスに角質肥厚、表皮の肥厚、真皮への好中球優位の侵潤と角質部(corneum)に微少膿瘍がみられた（図 6）。

#### 【 0 0 5 3 】

一方、[B] 投与群（実施例 2）では、角質肥厚、表皮の肥厚、真皮へのリンパ

球侵潤等について、抑制がみられ、抗NK1.1抗体によって、Tg(+)マウスの皮膚炎が著明に抑制されていることが、確認できた（実施例2：図7）。

#### 【0054】

この結果、抗NK1.1抗体は、皮膚炎の予防・治療剤として有効であり、更には皮膚炎が原因で起こる脱毛の予防・治療剤としても有効であることが分かった。

#### 【0055】

比較例3（ステロイド・Dexamethasone投与による皮膚炎抑制）

生後3日のTg(+)マウスに、[A] 0.5% CMC-Na/PBS（関東化学、カタログ番号37140-02）100 マイクロLのみ(vehicle)もしくは [B]0.5% CMC-Na/PBS 100 マイクロLに溶解した1% Dexamethasone（10 mg/mL）を、連日7日マウスの背中の皮膚に塗布した。

#### 【0056】

投与8日後（つまり生後10日後）に上記2群マウスの背中の皮膚を取り20%ホルマリンで固定した。H&E染色にて皮膚炎を検討した。

#### 【0057】

Dexamethasone塗布後8日後、外見の観察で、[A] 投与群（参考例3）では、皮膚炎が起こっていたのに対し、[B]投与群（比較例3）では、皮膚炎が抑制されていることが認められた。

#### 【0058】

そして、これらの病理像を観察したところ、[A] 投与群（参考例3）では、Tg(+)マウスに角質肥厚、表皮の肥厚、真皮への好中球優位の侵潤と角質部(corneum)に微少膿瘍がみられ、vehicleではTg(+)マウスの皮膚炎を抑制しないことが確認できた（図8）。

#### 【0059】

一方、[B]投与群（比較例3）では、角質肥厚、表皮の肥厚、真皮へのリンパ球侵潤の抑制がみられ、皮膚炎が有る程度抑制されていることが確認できた（図9）。しかしながら、抑制効果は実施例2の抗NK1.1抗体ほど強くなく、特に角質肥厚はほとんど抑制していなかった。また、[B]のDexamethasone塗布群の約半数が、副作用のため死亡した。

**【0060】**

この結果から、ステロイド剤によって、皮膚炎は有る程度抑制されるものの、副作用が強く、実用上問題があることが確認された。

**【0061】**

これらの結果から、本発明の皮膚炎や脱毛の予防・治療剤が、ステロイド剤よりも、脱毛の原因ともなる皮膚炎の抑制効果に優れているにも拘わらず、副作用もなく、極めて優れた予防・治療剤として有用であることが分かった。

**【0062】****試験例**

以下の試験例により、皮膚炎が、脱毛に関係していることを確認した。

図1に示した通り、Tg (+)マウスでは、20週以降、毛包炎や慢性皮膚炎像が認められ、雌のほぼ全例と、雄の20～40%で、局所的な脱毛が発生することが、確認された。

**【0063】**

また、9月齢の雌Tg (+)マウスの皮膚の病理像を調べるため、顔面、背中の皮膚を取り、20%ホルマリンで固定し、H&E染色にて皮膚炎を検討したところ、毛根炎が起こっていることが確認された（顔面：図10、背中：図11）。

**【0064】**

図10、図11の毛根炎は、いずれも、毛包周囲の強い炎症細胞浸潤（毛包周囲炎）と伴に、一部には毛包を形成する扁平上皮内にも炎症細胞浸潤を生じており、深在性の毛包炎であった。図10では、重度の皮膚炎のため皮膚の角質部分が欠損して潰瘍化している。図11では、毛根部に著明な炎症細胞浸潤、毛包炎を伴った脱毛と皮膚炎が生じている。

**【0065】**

以上の結果から、本発明のトランスジェニックマウスは、被験物の脱毛に与える影響を評価するために使用できると考えられる。また、上記の結果からは、本発明の皮膚炎の予防又は治療剤によって、皮膚炎が抑制される結果、毛根炎も予防され、脱毛が予防されると考えられる。

**【図面の簡単な説明】**

【図 1】 Tg (+)マウスの脱毛発症率を示す図である。

【図 2】 Tg(+)マウスへの[A] コントロール抗体rabbit IgG投与群 (参考例 1) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 3】 Tg(+)マウスへの[B] 抗AsialoGM1抗体投与群 (実施例 1) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 4】 Tg(+)マウスへの[A] コントロール抗体mouse IgG投与群 (参考例 2) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 5】 Tg(+)マウスへの[C] 抗マウスCD4抗体投与群 (比較例 1) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 6】 Tg(+)マウスへの[D] 抗マウス CD8抗体投与群 (比較例 2) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 7】 Tg(+)マウスへの[B] 抗マウスNK1.1抗体投与群 (実施例 2) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 8】 Tg(+)マウスへの[A] コントロールvehicle投与群 (参考例 3) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

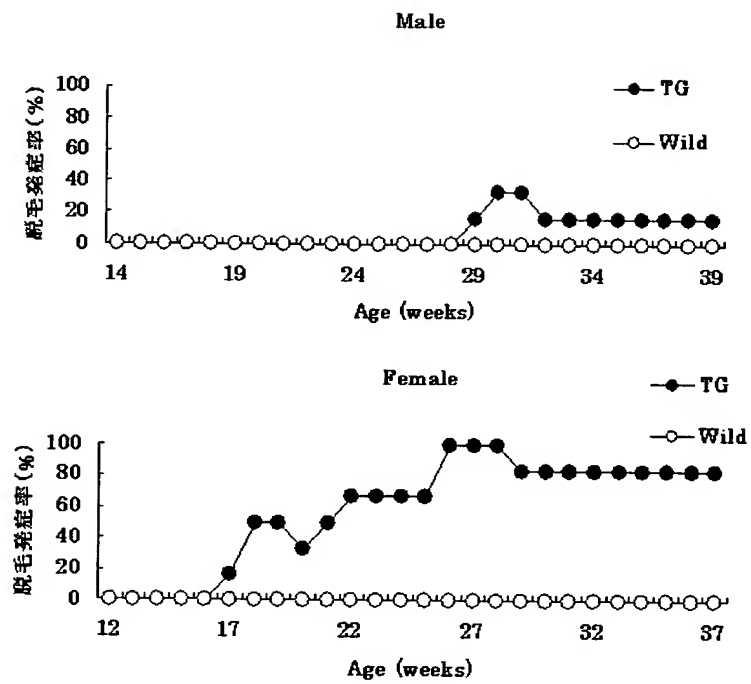
【図 9】 Tg(+)マウスへの[B] Dexamethasone投与群 (比較例 3) の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 1 0】 9 月 齢の雌Tg (+)マウスの顔面の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【図 1 1】 9 月 齢の雌Tg (+)マウスの背中の皮膚病理像である。H E 染色 (x 2 0 0 倍)。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】

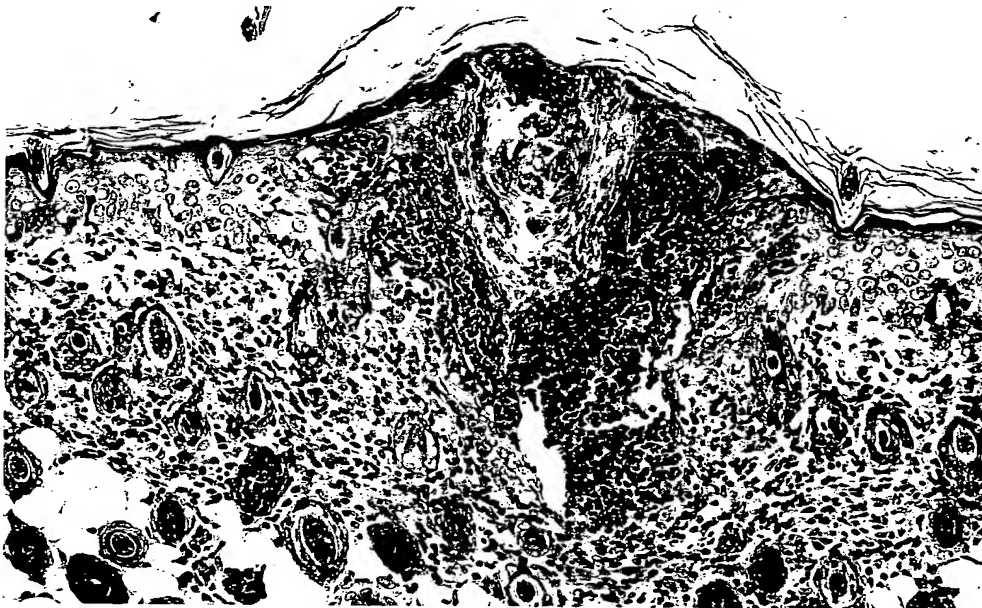




【図3】



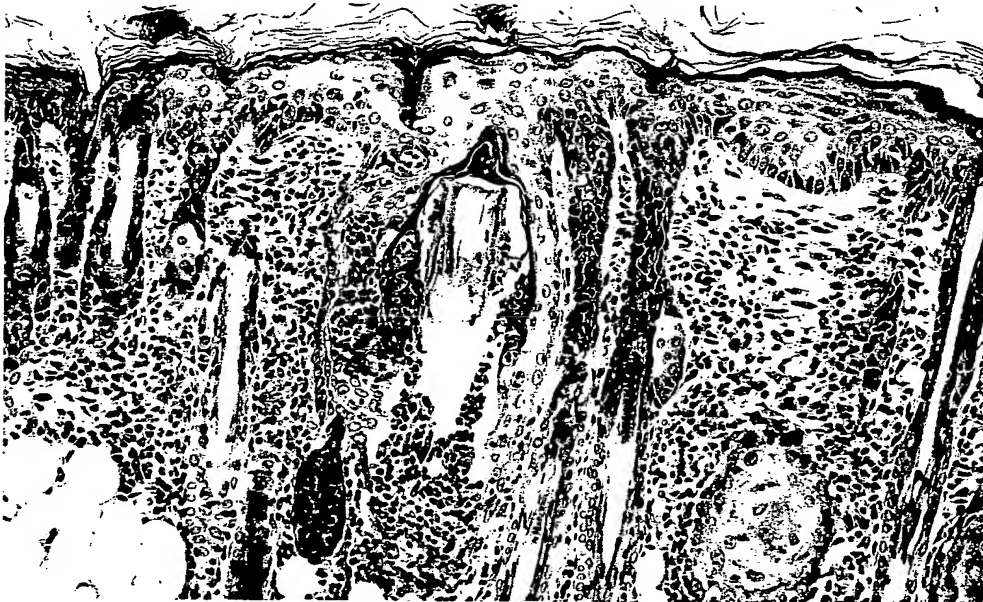
【図4】



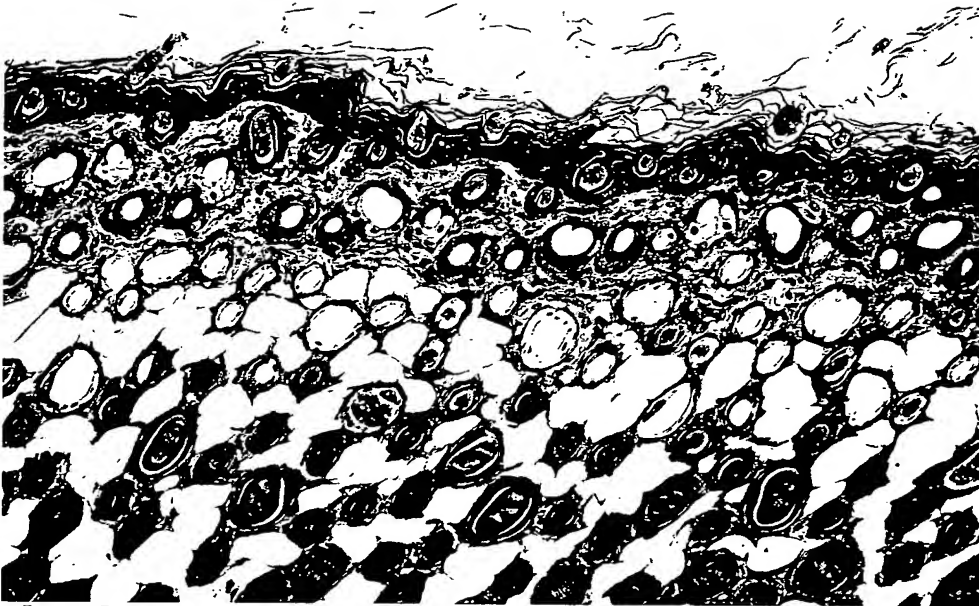
【図5】



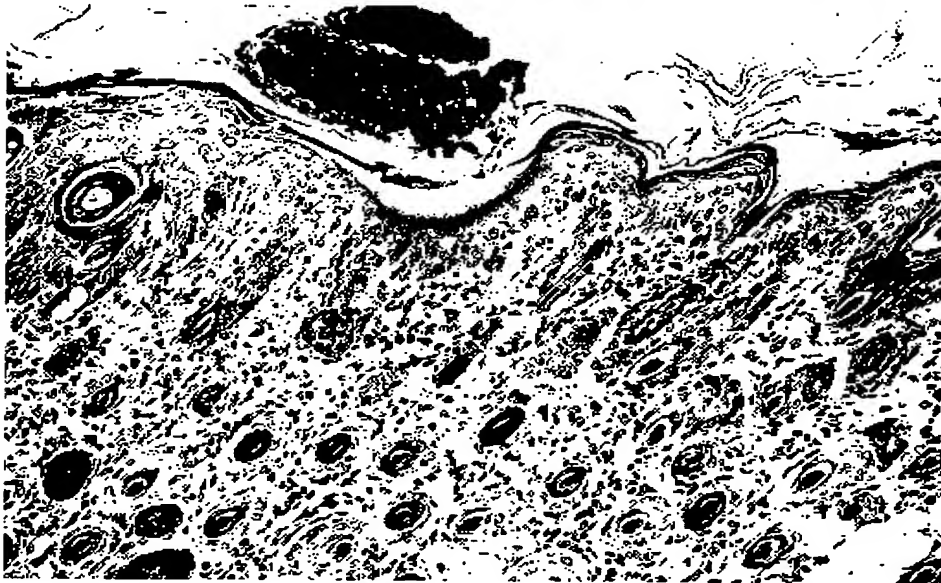
【図6】



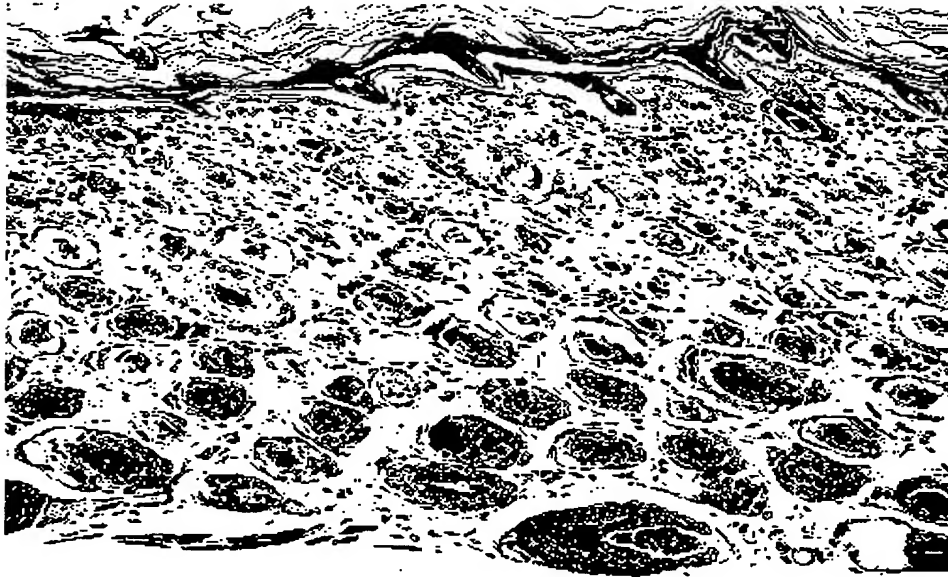
【図7】



【図8】



【図 9】



【図 10】



【図 11】



**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 脱毛に対する被験物の作用を調べることのできる評価方法及び当該評価に用いることのできるトランスジェニックマウス並びに脱毛予防・治療剤を提供すること。

**【解決手段】** NK 1. 1 抗原を有する細胞を抑制する物質を含むことを特徴とする皮膚炎の予防・治療剤又は脱毛の予防・治療剤，被験物の脱毛に与える影響を評価するために用いられるトランスジェニックマウスであって、ケラチノサイトプロモーターの制御下にあるインターロイキン-18 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス，当該トランスジェニックマウスを用いた、被験物の、脱毛に与える影響を評価する方法である。

**【選択図】** なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 1 8 0 5 5
受付番号	5 0 3 0 0 6 7 5 0 6 9
書類名	特許願
担当官	田口 春良 1 6 1 7
作成日	平成 1 5 年 6 月 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 4月23日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 8 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 0 2 5 8 4 7 7 ]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 4 月 2 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

福岡県筑紫野市美しが丘南 1 - 8 - 7

氏 名

星野 友昭